

①

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



②

Deutsche Kl.: 12 p, 10/01
30 h, 2/36

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 1923 139

Aktenzeichen: P 19 23 139.1

Anmeldetag: 7. Mai 1969

Offenlegungstag: 20. November 1969

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 7. Mai 1968

12. März 1969

⑰

Land: V. St. v. Amerika

⑱

Aktenzeichen: 727356

806702

⑲

Bezeichnung: Benzodiazepin-Derivate

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: F. Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel (Schweiz)

Vertreter: van der Werth, Dr.-Ing. Albert; Lederer, Dr. Franz; Patentanwälte,
2000 Hamburg und 8000 München

㉓

Als Erfinder benannt: Fryer, Rodney Ian, North Caldwell; Sternbach, Leo Henryk,
Upper Montclair, N. J. (V. St. A.)

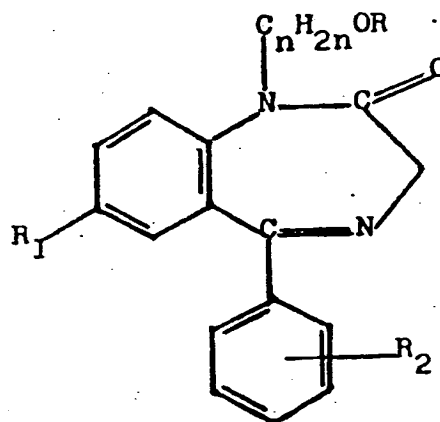
Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

1923139

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

Benzodiazepin-Derivate

Die Erfindung betrifft Benzodiazepinderivate der
allgemeinen Formel



worin R_1 Wasserstoff, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl,
 R_2 Wasserstoff, Halogen oder Nitro und R Halo-niederer
Alkanoyl, niederes Alkoxy-niederer Alkanoyl, Aryl,

1923139

Ar-niederes Alkanoyl, den einbasischen Rest einer zwei-basischen Säure und deren Salze, den Rest einer niederen Alkensäure, einen Carbamat-, Sulfat- oder Phosphatrest, die Gruppe $\text{-CO-nieder Alkyl-N} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$ oder die Gruppe $\text{-C}_m\text{H}_{2m}\text{OH}$, R_5 und R_6 Wasserstoff oder niederes Alkyl oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus mit maximal einem weiteren Stickstoff- oder Sauerstoffatom bedeuten und n und m ganze Zahlen von 2-7 sind, sowie Salze dieser Verbindungen.

Der Ausdruck "niederes Alkyl" umfasst geradkettige und verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1-7, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, Isobutyl, Isopropyl und dergleichen. Der Ausdruck "niederes Alkoxy" umfasst in ähnlicher Weise geradkettige und verzweigte Reste, mit 1-7, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Aethoxy und dergleichen. Der Ausdruck "Halogen" oder "Halogenid" umfasst alle vier Halogene, d.h. Chlor, Brom, Fluor und Jod, wenn nicht anders angegeben. Der Ausdruck "niederes Alkanoyl" umfasst geradkettig oder verzweigte Reste, mit 1-7 Kohlenstoffatomen, wie Methylcarbonyl, Aethylcarbonyl, Isopropylcarbonyl und dergleichen. Der Ausdruck "niedere Alkensäure" umfasst Säuren mit 4-7 Kohlenstoffatomen und einer Äthylenischen Doppelbindung. Der Rest $\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-}$ umfasst geradkettige oder verzweigte niedere Alkylen-gruppen, wie Äthylen, Propylen, Aethyl-Äthylen, Pentamethylen und dergleichen.

909847/1221

1923139

Beispiele für die durch den Substituenten R in Formel I, umfassten Reste sind substituierte (z.B. mit Halogen, niederem Alkyl oder niederem Alkoxy) niedere Alkanoylreste, wie Haloacetyl, Halopropionyl, z.B. 3-Chlorpropionyl, Halobutyryl, z.B. 4'-Chlorbutyryl, niederes Alkoxy niederes Alkanoyl, wie Methoxyacetyl, Aethoxyacetyl und dergleichen.

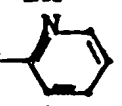
Beispiele für Aroylreste sind vorzugsweise Benzoyl oder substituiertes Benzoyl wie nieder Alkylbenzoyl (p-nieder Alkylbenzoyl), di-nieder Alkoxybenzoyl wie Dimethoxybenzoyl, tri-nieder Alkoxybenzoyl wie Trimethoxybenzoyl und dergleichen; Acylreste von heterocyclischen Säuren, wie Picolinsäure, Isonicotinsäure, Nicotinsäure und dergleichen, die unsubstituiert oder mit niederem Alkoxy, Halogen, niederem Alkyl und dergleichen substituiert sein können. Geeignete substituierte heterocyclische Säuren sind z.B. nieder Alkoxy nicotinsäure, wie 2-Methoxynicotinsäure, Halonicotinsäure wie 2,4- oder 5-Bromnicotinsäure, 3-nieder Alkylisonicotinsäure und dergleichen. Der Ausdruck "Ar-nieder Alkanoyl" bezeichnet Reste, wie z.B. Phenylacetyl. Der Ausdruck "der einbasische Rest einer C₃-C₇ zweibasischen Säure" umfasst die einbasischen Reste von zweibasischen niederen Alkansäuren wie Bernsteinsäure und dergleichen und die einbasischen Reste von zweibasischen niederen Alkensäuren wie Maleinsäure, Glutarsäure und dergleichen. Salze der letzteren können mit geeigneten Basen, wie Alkalimetall-Alkoxyden, wie Natriummethoxyd hergestellt werden.

909847/1221

1923139

Ein Carbamatrest, d.h.-CONH-nieder Alkyl kann durch Anwendung eines nieder Alkylisocyanats, wie Methylisocyanat als Veresterungskomponente eingeführt werden. Ein Phosphat- oder Sulfatrest kann durch Verestern mit Polyphosphorsäure, Phosphoroxchlorid, Aethylthiophosphat, konzentrierter Schwefelsäure und dergleichen eingeführt werden.

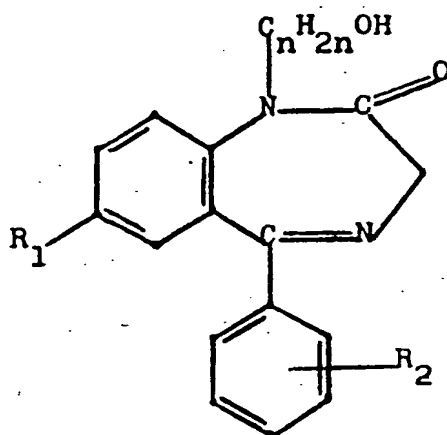
In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet R_1 Halogen oder Nitro, vorzugsweise Chlor. Wenn R_2 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, ist es bevorzugt Halogen, ganz besonders bevorzugt Fluor oder Chlor und befindet sich in 2-Stellung des 5-Phenylringes.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist $n = 2$, ausserdem ist R_1 vorzugsweise Chlor, R_2 Fluor in 2'-Stellung, $n = 2$ und R ein Aroyl-, vorzugsweise $-CO-$ , Ar-nieder Alkanoyl- oder Carbamatrest oder der Rest einer zweibasischen Säure und Salze davon.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

909847/1221

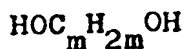
1923139



II

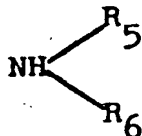
worin R_1 , R_2 und n die vorstehend angegebene Bedeutung haben,

mit einem sauren Mittel, das eine Halo-nieder Alkanoyl-, nieder Alkoxy nieder Alkanoyl-, Aroyl-, Ar-nieder Alkanoylgruppe, einen einbasischen Rest einer zweibasischen Säure, einen Säurerest einer niederen Alkensäure, einen Carbamat-, Sulfat- oder Phosphatrest aufweist, oder mit einem Diol der allgemeinen Formel



III

worin m die vorstehend angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung, worin R ein Halo-nieder Alkanoylrest ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel



IV

worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung haben, umgesetzt, und erwünschtenfalls ein erhaltenes Produkt in ein

909847/1221

1923139

Salz überführt.

Geeignete saure Mittel zur Veresterung von Verbindungen der Formel II sind z.B. Isonicotinoylchlorid, Benzoylchlorid, 4-Methylbenzoylchlorid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, Bernsteinsäureanhydrid, Isonicotinsäure, Picolinsäure, Maleinsäureanhydrid, Glutarsäureanhydrid, Methylisocyanat, Aethylisocyanat, starke anorganische Säuren, wie saure Phosphate, z.B. Polyphosphorsäure, Aethylthiophosphat, Phosphoroxychlorid, Schwefelsäuren, wie konzentrierte Schwefelsäure und dergleichen.

Aus dem Vorstehenden ist klar, dass auch organische Säuren, die mit Halogen, niederem Alkyl oder niederem Alkoxy substituiert sind, als Veresterungsmittel angewendet werden können. Beispiele sind z.B. Halogenessigsäuren, wie Chloroessigsäure, nieder Alkoxyessigsäureanhydrid, wie Aethoxyessigsäureanhydrid und dergleichen, 4-nieder Alkylbenzoylchlorid, wie 4-Methylbenzoylchlorid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, 2-, 4- oder 5-Halonicotinsäure, wie 5-Bromnicotinsäure, 2-, 4- oder 5-nieder Alkoxy nicotinsäure, wie 2-Methoxynicotinsäure und dergleichen.

Die Veresterungsreaktion erfolgt nach bekannten Methoden. Z.B. kann die Veresterung mit einem sauren Mittel, wie einem Säureanhydrid oder einem Säurehalogenid, z.B. Benzoylhalogenid,

909847/1221

wie 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, oder Nicotinoylhalogenid durch Stehenlassen bei Raumtemperatur, besonders wenn Pyridin oder dergleichen als Lösungsmittel verwendet wird, erreicht werden.

Aus dem vorstehend Gesagten ist klar, dass die Reaktionsbedingungen für die Veresterung einer Verbindung der Formel II nicht kritisch sind und von jedem Fachmann, abhängig von dem jeweils gewählten Veresterungsmittel, leicht ausgewählt werden können.

Wenn eine endständige freie Säuregruppe in 1-Stellung einer Verbindung der Formel I vorhanden ist (wenn eine zweibasische Säure oder ein Derivat davon als Acylgruppen-lieferndes Reagens verwendet wurde) kann diese durch Behandlung mit einer üblichen Base, wie Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd, Kaliumcarbonat, Alkalimetallalkoxyden, wie Natriummethoxyd, in entsprechende Benzodiazepine der Formel I, die eine COOA Gruppe am Ende der Seitenkette in 1-Stellung tragen, worin A das Kation der verwendeten Base bedeutet, übergeführt werden. Vorzugsweise bedeutet A Natrium, Kalium oder dergleichen.

Die Veresterungsreaktion kann in einem üblichen organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Pyridin, einem Kohlenwasserstoff, wie Toluol und dergleichen durchgeführt werden. Es ist jedoch bevorzugt, die Veresterung, wenn

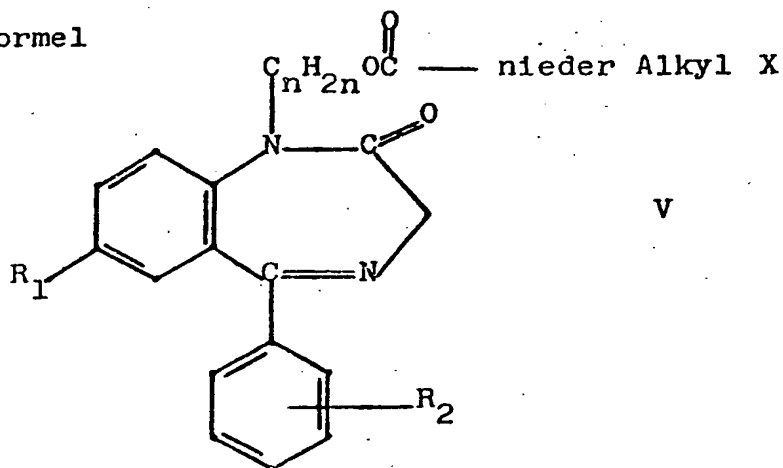
909847/1221

1923139

immer möglich, in Gegenwart von Pyridin auszuführen. Ausserdem kann im Falle^{daß} ein Säureanhydrid als Acylgruppen-lieferndes Reagens verwendet wird, dieses Anhydrid auch als Reaktionsmedium dienen. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt, doch kann man auch oberhalb oder unterhalb Raumtemperatur, abhängig von dem verwendeten Reagens, arbeiten.

Besonders bevorzugte Ester sind solche mit hoher Wasserlöslichkeit. Diese Ester, die als Substituenten R in Formel I einen Nicotinoyl-, Succinoyl- oder Phosphatrest aufweisen, sind besonders wichtig wegen ihrer hohen Löslichkeit in Wasser, die sie in pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen aufweisen. Diese besonders bevorzugten Ester, werden durch Veresterung von Verbindungen der Formel II mit einem Reagens, das einen Nicotinoyl-, Succinoyl- oder Phosphatrest enthält, hergestellt.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel I, worin R einen Halo-nieder Alkanoylrest bedeutet, d.h. Verbindungen der allgemeinen Formel



909847/1221

1923139

worin n , R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben und X Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom bedeutet, mit einem Amin der Formel IV wird vorzugsweise in einem oder mehreren inerten organischen Lösungsmitteln, wie Aceton, Methyläthylketon, niederen Alkanolen, wie Methanol, Aethanol und dergleichen, Dimethylformamid, Benzol, Nitromethan, N-Methylpyrrolidon und dergleichen durchgeführt. Temperatur und Druck sind keine kritischen Faktoren und die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder darunter und bei Atmosphärendruck oder erhöhten Temperaturen und/oder erhöhten Drucken durchgeführt werden. Es ist jedoch bevorzugt, erhöhte Temperaturen wie z.B. Rückflusstemperatur der Reaktionsmischung anzuwenden. Erwünschtenfalls kann die Reaktion in Gegenwart eines Alkalihalogenids, wie Natriumjodid erfolgen.

Jedes primäre oder sekundäre Amin der Formel IV kann verwendet werden. Wenn ein sekundäres Amin eingesetzt wird, können die beiden Kohlenstoffatome, die zu dem Stickstoffatom gebunden sind, einen Teil einer anderen Gruppe darstellen. Diese Kohlenstoffatome können jeweils einen Teil eines geradkettigen oder verzweigten niederen Alkylrestes, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl oder dergleichen umfassen. Andererseits können diese Kohlenstoffatome einen Teil eines divalenten Radikals bilden und diese Radikale können direkt miteinander oder durch ein weiteres Heteroatom eine Gruppe, wie Pentamethylen, Tetramethylen, Aethylenoxyäthylen und Aethylenaza-

909847/1221

Äthylen, die substituiert oder unsubstituiert sein kann, bilden. Daher können R_5 und R_6 mit dem Stickstoffatom zusammen und höchstens einem weiteren Stickstoff- oder Sauerstoffatom einen N-nieder Alkylpiperazinyl-, N-Hydroxy-nieder Alkylenpiperazinyl-, N-nieder Alkoxy-nieder Alkylenpiperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl- und Piperidinylrest bilden.

Verbindungen der Formel I, worin R die Gruppe $-C_mH_{2m}OH$ bedeutet, können durch Reaktion einer Verbindung der Formel II mit einem Diol der Formel III erhalten werden. In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Diol auch als Lösungsmittel verwendet. Die Temperatur ist kein kritischer Aspekt und die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Es ist jedoch bevorzugt, bei erhöhten Temperaturen, z.B. von ca. $70-180^{\circ}C$, vorzugsweise von $130-180^{\circ}C$, am besten jedoch bei Rückflusstemperatur der Reaktionsmischung zu arbeiten. Üblicherweise setzt man auch einen Katalysator, wie Chlorwasserstoffsäure, Polyphosphorsäure, Thionylchlorid und dergleichen dem Reaktionssystem zu.

Geeignete Dirole sind z.B. Äthylenglycol, 1,3-Propylen-glycol, 1,4-Butylenglycol, 1,3-Dihydroxybutan, 1,2-Dihydroxypropan und dergleichen.

Verbindungen der Formel I eignen sich als Sedativa,

1923139

da sie eine ausgeprägte schlafinduzierende Wirkung besitzen. Diese Verbindungen, sowie deren pharmazeutisch anwendbare Salze, können nach individuellen Erfordernissen und jeweils angepassten Dosen verabreicht werden. Die Verabreichung kann oral oder parenteral in Form von Tabletten, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Dragees und dergleichen erfolgen.

Verbindungen der Formel I bilden pharmazeutisch anwendbare Salze (abhängig von dem jeweiligen Substituenten in 1-Stellung) mit sowohl anorganischen, wie organischen pharmazeutisch anwendbaren Säuren und Basen, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure; Ammoniak, Aminen, wie tertiären Aminen z.B. Triäthylamin; Alkalimetall-Hydroxyden, wie Natrium- und Kaliumhydroxyd; Alkalimetall-Alkoxyden, wie Natriummethoxyd und dergleichen.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung. Alle Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

Beispiel 1

Eine Lösung von 5 g (0,0151 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 60 ml trockenem Toluol wird mit 2,95 g (0,0302 Mol)

909847/1221

1923139

Maleinsäureanhydrid versetzt und 5 Stunden unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und in 40 ml Aether und 100 ml verdünntes Ammoniumhydroxyd gegossen. Die Phasen werden getrennt und die basische Phase mit Essigsäure angesäuert. Das rohe Produkt wird mit 2 x 100 ml Dichlormethan extrahiert und zur Trockene eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 2 x 100 ml Wasser, 100 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das Produkt wird aus Isopropanol kristallisiert und zweimal aus einer Mischung von Dichlormethan und Hexan umkristallisiert, wobei man schwach gelbe Prismen von 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthyl maleat, vom Schmelzpunkt 153-157° erhält.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

A) Eine Lösung von 10 g (0,0346 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hydrochlorid in 25 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 10,6 ml einer Lösung von 0,0415 Mol Natriummethoxyd in Methanol versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 8,7 g (0,0692 Mol) 2-Bromäthanol zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei 80° erhitzt und dann in 200 ml Wasser gegossen. Die Reaktionsprodukte werden abfiltriert, in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit Wasser (2 x 100 ml)

909847/1221

1923139

und gesättigter Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. ~~wird~~ Das zurückbleibende Oel (10,5 g) wird aus Aether kristallisiert und die Aetherphase filtriert. Die Mutterlauge wird eingedampft, in Benzol gelöst und über 200 g Kieselgel filtriert. Die Kieselerde wird mit Aether eluiert bis alle Unreinheiten entfernt sind und darauf Methanol als Eluierungsmittel verwendet, wobei man 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on erhält. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man das Produkt als ein Oel. Ein Ueberschuss von äthanolischer Salzsäure wird zugefügt, darauf wird mit Aether versetzt, um das Salz auszufällen. Dreimalige Umkristallisation des Salzes aus einer Mischung von Methanol und Aether liefert schwach gelbe Prismen von 7-Chlor-1-(2-hydroxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hydrochlorid vom Schmelzpunkt 194-196° (Zers.).

B) Eine Lösung von 1g (0,00346 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in 15 ml trockenem N,N-Dimethylformamid wird mit 0,9 ml (0,00415 Mol) einer 4,69N Lösung von Natriummethoxyd in Methanol behandelt. Die Mischung wird eine halbe Stunde gerührt und dann einer Lösung von 0,45 g (0,0105 Mol) Aethylenoxyd in 5 ml trockenem N,N-Dimethylformamid zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 60° gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen

909847/1221

und der Rückstand mit 1,5 g (0,015 Mol) Bernsteinsäureanhydrid und 50 ml Toluol behandelt. Die Lösung wird 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf einem Eisbad gekühlt, mit Ammoniumhydroxyd basisch gestellt (pH 9) und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit 5 ml 3N Natriumhydroxydlösung behandelt. Die Mischung wird nach 30 Minuten zuerst mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dann mit Ammoniumhydroxyd basisch gestellt. Das Produkt wird in 100 ml Dichlormethan extrahiert, welches mit 50 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft wird. Das zurückbleibende Öl wird in 15 ml Benzol gelöst und über 50 g Silicagel filtriert. Das Silicagel wird mit 200 ml Benzol und dann mit 250 ml Aethylacetat eluiert. Die Aethylacetatfraktion wird zur Trockene eingedampft, in 5 ml Aethanol gelöst und mit einem Ueberschuss von äthanolischer Salzsäure behandelt. Es wird Aether zugefügt und das 7-Chlor-1-(2-hydroxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hydrochlorid ~~das man~~ als schwach gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 195-197° (verschlossenes Röhrchen) durch Filtration abgetrennt.

Beispiel 2

Eine Lösung von 1,6 g (0,00371 Mol) rohem 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]-äthylmaleat in 10 ml Methanol wird mit 0,7 ml (0,00328 Mol)

909847/1221

4,69N Natriummethoxyd in Methanol behandelt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird mit Aether verrieben und der Rückstand aus einer Mischung von Aethanol und Aether kristallisiert. Nach Umkristallisation aus einer Mischung von Methanol und Aether erhält man schwach gelbe Prismen von 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylmaleat Natriumsalz vom Schmelzpunkt 143-147°. Es wurde gefunden, dass diese Probe Methanol bei 100° zurückhält, nach Umkristallisation aus einer Mischung von Methanol und Aceton erhält man das Produkt jedoch Methanol-frei, als schwach gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 220-222°.

Beispiel 3

Eine Lösung von 4 g (0,0121 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 40 ml trockenem Pyridin wird mit 8,2 g (0,0362 Mol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid behandelt und die Mischung 16 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 100 ml 5%iger Kaliumcarbonatlösung und 50 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol und dann aus einer Mischung von Dichlormethan und Hexan liefert weiße

909847/1221

1923139

Prismen von 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthyl 3,4,5-trimethoxybenzoat, vom Schmelzpunkt 161-163°.

Beispiel 4

Eine Lösung von 4 g (0,012 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 15 ml trockenem Pyridin wird mit 20 ml Methylisocyanat behandelt und die Reaktionsmischung auf einem Dampfbad 2 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand in 50 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 50 ml verdünntem Ammoniumhydroxyd und 25 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft, wobei man N-Methyl-2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylcarbammat als Öl erhält.

Das erhaltene Öl wird in 10 ml Äthanol gelöst und mit einem Überschuß von äthanolischer Salzsäure versetzt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand zuerst aus einer Mischung von Isopropanol und Äther und dann aus einer Mischung von Methanol und Äther kristallisiert, wobei man das Hydrochlorid als schwach gelbe Prismen, vom Schmelzpunkt 175-180° (im verschlossenen Röhrchen) erhält.

909847/1221

1923139

Beispiel 5

In einen 2 l Kolben mit Thermometer, Rührer, Rückflusskühler, Trockenrohr, Stickstoffeinleitungsrohr und einem Tropftrichter werden 100 g (0,346 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hydrochlorid und 400 ml trockenes N,N-Dimethylformamid gegeben. Die Lösung wird unter einem langsamen Stickstoffstrom gerührt und mit 33,2 g (0,692 Mol) einer 50%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt. Nach 30 Minuten wird die Lösung in einem Eisbad auf 5° gekühlt und 130 g (1,04 Mol) 2-Bromäthanol in 100 ml trockenem N,N-Dimethylformamid tropfenweise während 20 Minuten zugefügt. Der Stickstoffstrom wird abgedreht und die Reaktionsmischung 5 Stunden auf 100° erhitzt und dann in einen 3 l Kolben mit Benzol gespült und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on wird in einen 3 l Dreihalskolben mit 750 ml Benzol gegeben, dann mit 100 ml (0,719 Mol) Triäthylamin und 100 g (1,0 Mol) Bernsteinsäureanhydrid versetzt und die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird in einen 3 l Kolben mit Benzol gespült und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das dunkle Öl wird in 750 ml Benzol gelöst und darauf unter Schütteln oder Rühren mit 450 ml Wasser behandelt. Darauf wird eine Mischung von 55 ml Eis und Wasser zugefügt, um die Temperatur ungefähr auf 10° zu bringen. Die Lösung wird

909847/1221

1923139

mit 175 ml einer 50%igen Kaliumcarbonatlösung unter Rühren, um Ueberschäumen zu verhindern, basisch gestellt (pH 8,5) und dann in einen Scheidetrichter übergeführt. Die Phasen werden getrennt, und die Wasserphase mit 3 x 600 ml Benzol extrahiert. Die Benzollösungen werden vereint, mit 200 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei man ein Oel von 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylsuccinat Kaliumsalz erhält.

Beispiel 6

Eine Lösung von 5 g (0,0151 Mol) 7-Chlor-1-(2-hydroxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hydrochlorid in 60 ml Pyridin wird mit 8 g (0,044 Mol) Nicotinoylchloridhydrochlorid behandelt und die Lösung 2 Stunden unter Rühren auf einem Dampfbad erhitzt. Das Pyridin wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 10%iger Kaliumcarbonatlösung (2 x 75 ml) und 75 ml einer gesättigten Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das Oel wird aus Aether kristallisiert und aus Methanol umkristallisiert, wobei man weisse Prismen von 1-(2-Nicotinoyloxyäthyl)-7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, vom Schmelzpunkt 138-140° erhält.

909847/1221

1923139

Beispiel 7

Eine Lösung von 0,5 g (0,00151 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 15 ml Äthylenglycol wird mit 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden unter Rühren auf 160° erhitzt, dann abgekühlt, in 100 ml Eiswasser gegossen und von unlöslichem Material abfiltriert. Die Filtrate werden mit 100 ml Dichlormethan extrahiert, mit 100 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, zur Trockene eingedampft, wobei man 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-[2-(2-hydroxyäthyl)oxyäthyl]-2H-1,4-benzodiazepin-2-on erhält. Der Rückstand wird in 10 ml Äthanol gelöst, mit 1 ml 7,8N äthanolischer Salzsäure versetzt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Das 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-[2-(2-hydroxyäthyl)oxyäthyl]-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hydrochlorid wird aus einer Mischung von Äthanol und Äther kristallisiert und aus einer Mischung von Methanol und Äther umkristallisiert, wobei man schwach gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 180-185° (Zers., verschlossenes Röhrchen) erhält.

909847/1221

1923139

Beispiel 8

Eine Lösung von 10 g (0,03 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 100 ml Benzol wird mit 4 g Bernsteinsäureanhydrid und 4 ml Triäthylamin behandelt. Nach 18-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml verdünnter Kaliumcarbonatlösung gelöst, mit 100 ml Aether gewaschen und die wässrigen Phasen mit Essigsäure angesäuert. Die Flüssigkeit wird abdekantiert und das zurückbleibende Öl in 100 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 100 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylsuccinat kristallisiert aus Aether. Nach Umkristallisation aus einer Mischung von Methanol und Aether erhält man das Produkt als weisse Prismen vom Schmelzpunkt 152-156°.

Beispiel 9

Eine Lösung von 15 g (0,045 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 200 ml Xylol wird mit 12,8 g (0,135 Mol) Chloressigsäure versetzt und die Lösung 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt, mit 10%iger Kaliumcarbonat-

909847/1221

BAD ORIGINAL

1923139

lösung (3 x 75 ml) und Wasser (3 x 75 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan (50 ml) gelöst, über 100 g Florisil filtriert und mit 500 ml Aether eluiert. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand zweimal aus einer Mischung von Dichlormethan und Petroläther umkristallisiert, wobei man weisse Prismen von 7-Chlor-1-(2-acetoxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, vom Schmelzpunkt 135-137° erhält.

Beispiel 10

Eine Lösung von 3,0 g (0,00733 Mol) 7-Chlor-1-(2-chlor-acetoxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 25 ml Benzol wird mit 5 ml Diäthylamin versetzt und die Lösung 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mit einer Mischung von Aether und Petroläther verrieben. Der Niederschlag wird aus einer Mischung von Dichlormethan, Aether und Petroläther umkristallisiert und liefert weisse Prismen von 7-Chlor-1-(2-diäthylaminoacetoxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, vom Schmelzpunkt 84,5-88°.

909847/1221

BAD ORIGINAL

1923139

Beispiel 11

Eine Lösung von 15 g (0,045 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 170 ml Xylol wird mit 11,1 g (0,09 Mol) Isonicotinsäure behandelt und die Lösung 36 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt, mit 100 ml 10%iger Kaliumcarbonatlösung und dann mit 100 ml Wasser gewaschen. Die Xylollösung wird mit 1N Salzsäure (2 x 75 ml) extrahiert, die Säurephasen vereint, mit 100 ml Aether gewaschen und mit Ammoniumhydroxyd basisch gestellt. Das Produkt wird in 100 ml Dichlormethan extrahiert, welches mit 50 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft wird. Das Öl wird aus Aether kristallisiert und aus einer Mischung von Dichlormethan und Petroläther umkristallisiert, wobei man weisse Plättchen von 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-isonicotinoyloxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, vom Schmelzpunkt 138-142° erhält.

Beispiel 12

Eine Lösung von 5 g (0,0122 Mol) 7-Chlor-1-(2-chloracetoxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 75 ml Benzol wird mit 1,8 g (0,0305 Mol) Propylamin versetzt und 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die

909847/1221

BAD ORIGINAL

1923139

Mischung wird gekühlt, mit 75 ml Wasser und so viel Salzsäure, um ein pH von 5 zu gewährleisten, behandelt, die Säurephasen abgetrennt, mit Ammoniumhydroxyd basisch gestellt und mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft, wobei man 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-propylaminoacetoxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on erhält. Eine Lösung von 3 g des Rückstandes in 10 ml Äthanol wird mit 1 Äquivalent äthanolischer Salzsäure (0,6 ml einer 7,8N Lösung) behandelt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Das Monohydrochlorid wird aus Isopropanol kristallisiert und aus einer Mischung von Methanol und Äther umkristallisiert, wobei man weiße Prismen von 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-propylaminoacetoxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hydrochlorid, vom Schmelzpunkt 219-222° (Zers., verschlossenes Röhrchen) erhält.

Beispiel 13

4 g (12,0 mmol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on werden in 21 ml wasserfreiem Pyridin und 150 ml trockenem Äther gelöst und die Lösung auf -10° gekühlt. Eine zweite Lösung von 1,2 ml Phosphoroxychlorid in 75 ml Äther wird während einer halben Stunde unter Rühren aus einem Tropftrichter mit Druckausgleich

909847/1221

BAD ORIGINAL

1923139

zugefügt. Die Temperatur wird weitere 2 Stunden unter 0° gehalten und dann ansteigen gelassen. Nach einer weiteren Stunde werden 300 ml Eismatsch und 150 ml Aether zugefügt und nach einer Stunde die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird im Vakuum bei 30° eingedampft und der pH auf 3,2 gebracht. Das organische Material wird in einer 100 ml, 30%igen wässrigen Suspension von Säure-gewaschenem NORIT absorbiert. Die wässrige Phase wird entfernt und die Kohle mit dem vierfachen Volumen Wasser, das den leicht sauren pH der ursprünglichen Lösung hat, gewaschen. Das Phosphat wird dann mit einer 1:1 Mischung von Aethanol/Wasser, die 0,3% konzentrierten Ammoniak enthält, in 5 x 100 ml Chargen desorbiert. Die vereinten Filtrate werden zu einem sehr hygroskopischen Oel eingedampft, mit absolutem Aethanol konzentriert und zum Schluss einige Male mit Aethyläther verrieben. Das erhaltene Pulver wird in einem Vakuumexsiccator gehalten, wobei man 7-Chlor-1-(2-hydroxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on o-phosphat Diammoniumsalz erhält.

Beispiel 14

Eine Lösung von 4,4 g (0,0131 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on und 2,0 g (0,0131 Mol) 2-Methoxynicotinsäure in 100 ml Xylol wird 58 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und mit 75 ml 1N Salzsäure gewaschen,

909847/1221

BAD ORIGINAL

1923139

welche dann mit 50 ml Aether extrahiert wird. Der Aether wird mit der Xylolfraktion vereint und mit 100 ml verdünntem Ammoniumhydroxyd und 50 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei man 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-methoxynicotinoyloxyäthyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on erhält. Das Öl wird in 100 ml Benzol gelöst, mit 5 ml (0,039 Mol) einer 7,8N äthanolischen Salzsäurelösung versetzt und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Aceton und Aether kristallisiert und dann aus einer Mischung von Methanol und Aether umkristallisiert, wobei man schwach gelbe Prismen von 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-methoxynicotinoyloxyäthyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on dihydrochlorid, vom Schmelzpunkt 154-158° (verschlossenes Röhrchen) erhält.

Beispiel 15

Eine Lösung von 3,3 g (0,01 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on und 2,0 g (0,01 Mol) 5-Bromnicotinsäure in 100 ml Xylol wird 48 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und mit 75 ml 1N Salzsäure gewaschen, wobei das nicht reagierte Ausgangsmaterial entfernt wird. Die wässrige Phase wird 50 ml Aether extrahiert, welcher mit der Xylollösung vereint ~~wird~~ und mit 100 ml verdünntem Ammoniumhydroxyd und

909847/1221

BAD ORIGINAL

1923139

50 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Aether kristallisiert und aus einer Mischung von Dichlormethan und Hexan umkristallisiert, wobei man weisse Prismen von 7-Chlor-1-(5-bromnicotinoyloxyäthyl)-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, vom Schmelzpunkt 140-143° erhält.

Beispiel 16

Eine Lösung von 10 g (0,030 Mol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 100 ml trockenem Benzol wird mit 6 ml (0,0428 Mol) Triäthylamin und 6,3 g (0,033 Mol) Äthoxyessigsäureanhydrid behandelt. Nach 18-stündigem Stehen bei Raumtemperatur werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit 100 ml 10%iger Kaliumcarbonatlösung und 50 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft, wobei man 7-Chlor-1,3-dihydro-1-(2-Äthoxyacetoxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on als Öl erhält. Das Öl wird in 100 ml Benzol gelöst, mit 6 ml (0,0468 Mol) einer Lösung von 7,8N äthanolischer Salzsäure behandelt und dann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Aceton und Aether umkristallisiert und liefert schwach gelbe Prismen von 7-Chlor-1,3-dihydro-1-(2-äthoxyacetoxyäthyl)-

909847/1221

BAD ORIGINAL

1923139

5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hydrochlorid, vom Schmelzpunkt 154-158° (verschlossenes Röhrchen).

Beispiel 17

4 g (12,0 mMol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxy-äthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on werden in 21 ml wasserfreiem Pyridin und 150 ml trockenem Aether gelöst und die Lösung auf -10° gekühlt. Eine Lösung von 1,2 ml Phosphoroxychlorid in 75 ml Aether wird während einer halben Stunde unter Rühren aus einem Tropftrichter mit Druckausgleich zugefügt. Die Temperatur wird weitere 2 Stunden unter 0° gehalten und dann ansteigen gelassen. Nach einer weiteren Stunde werden 300 ml Eismatsch und 150 ml Aether zugefügt und nach 1 Stunde die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird im Vakuum bei 30° eingeeengt (Vorsicht! um Spritzen zu vermeiden) und der pH auf 3,2 eingestellt. Das organische Material wird in 100 ml einer 30%igen wässrigen Suspension von Säure-gewaschenem NORIT absorbiert. Die wässrige Phase wird entfernt und die Kohle mit der vierfachen Menge Wasser, welches auf den schwach sauren pH der ursprünglichen Lösung gebracht wurde, gewaschen. Das Phosphat wird dann mit einer 1:1 Mischung von Aethanol/Wasser, die 0,3% konzentrierten Ammoniak enthält, in 5 x 100 ml Chargen desorbiert. Die vereinten Filtrate werden zu einem sehr hygroscopischen Oel eingeeengt, mit absolutem Aethanol konzentriert und dann einige Male mit Aethyläther verrieben.

909847/1221

BAD ORIGINAL

Das erhaltene Pulver wird in einem Vakuumexsiccator gehalten, wobei man 7-Chlor-1-(2-hydroxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on o-phosphorsäure Diammoniumsalz erhält.

Beispiel 18

Eine Lösung von 0,332 g (1 mMol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 6 ml trockenem Pyridin wird mit 0,795 g (5 mMol) eines SO_3 -Pyridin-Adduktes gemischt und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bei 25° erhaltene Rückstand wird in Wasser gelöst und mit gesättigter $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung auf einen pH von 7 gebracht. Ein gleiches Volumen Aethanol wird zugefügt und das BaSO_4 abzentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit sowie das Aethanol, das zum Waschen des Niederschlages verwendet wurde (50%), werden vereint, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 95%igem Aethanol gelöst. Das unlösliche Material wird abzentrifugiert, die Aethanol-lösung eingedampft und der Rückstand in 1 ml Wasser gelöst. Es wird auf einer DEAE-Cellulose-(Bicarbonat)-kolonne, 2 x 20 cm, mit einem Lineargradienten von Wasser 0,3M pH 7 TEABIC (Triäthylammoniumbicarbonat) von 1500 ml Gesamtvolumen chromatographiert. Die Fraktionen 161-235 enthalten 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-äthyl-hydrogen-

909847/1221

BAD ORIGINAL

sulfat triäthylaminsalz und die Fraktion^{en} 201-235 werden eingedampft und liefern ein gelbes glasartiges Produkt mit $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 311 \text{ m}\mu$; optische Dichte bei $311 \text{ m}\mu = 400$ entsprechend ungefähr $0,18 \text{ mMol}$ (berechnet auf $220 \text{ m}\mu$).

Beispiel 19

300 mg (2 mMol) Dilithium S-(äthyl)thiophosphat werden in das Pyridiniumsalz übergeführt (Dowex 50 Pyridinium). Das Pyridiniumsalz wird durch öftere Hochvakuumkonzentration mit wasserfreiem Pyridin wasserfrei gehalten. Zu dem trockenen Rückstand werden 332 mg (1 mMol) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, 800 mg (4 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid und 10 ml wasserfreies Pyridin gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden im Dunkeln geschüttelt. 3 ml Wasser werden zugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht stehengelassen. Der Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und mit wasserfreiem Pyridin gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, um das Pyridin zu entfernen und der Rückstand in Wasser (2 ml) gelöst und mit verdünntem Ammoniumhydroxyd auf ein pH von 8 eingestellt. Die Lösung wird auf eine 4 x 40 cm Kolonne von DEAE-Cellulose DE-23 (Bicarbonatform) gebracht und mit einem Lineargradienten von 2 Liter Triäthylammoniumbicarbonat (0,2 Mol, pH 7,2) in das Reservoir und 2 Liter Wasser in das Mischgefäß gewaschen. Fraktionen von 20 ml werden bei einer Durchflussgeschwindigkeit

909847/1221

1923139

von 3 ml pro Minute gesammelt.

Fraktionen 100-220 enthalten das Produkt, das papierchromatographisch identifiziert wird (70 Teile Acetonitril, 30 Teile 0,1N Ammoniumchlorid pH 9, steigend). Die Fraktionen werden vereinigt, zu einem öligen Rückstand eingedampft und ~~und~~ in 10 ml Wasser gelöst. Eine Lösung enthaltend 1,2 g I₂ in Aceton (10 ml) wird zugefügt und die Mischung 3 Stunden stehengelassen. Die Lösung wird mit 6 x 50 ml Aether extrahiert, die wässrige Phase eingedampft und der pH auf 3,2 gebracht. Aktivierter Norit (70 ml einer 30%igen Suspension) werden zugefügt und die Mischung 15 Minuten bei 0° stehengelassen. Die Kohle wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird zweimal mit einer Mischung von 100 ml Wasser, 100 ml Aethanol und 0,6 ml konzentriertem Ammoniak desorbiert. Das Filtrat wird eingedampft und mit Aether zu einem Öl konzentriert. Nach Verreiben mit Aether erhält man ein gelbliches Pulver von 7-Chlor-1-(2-hydroxyethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on o-phosphorsäure Diammoniumsalz.

BAD ORIGINAL

909847/1221

1923139

Beispiel 20

Man stellt Tabletten der folgenden Zusammensetzung her:

| | <u>Pro Tablette</u> |
|--|---------------------|
| 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylsuccinat | 25,00 mg |
| Dicalciumphosphatdihydrat (ungemahlen) | 175,00 mg |
| Maisstärke | 24,00 mg |
| Magnesiumstearat | <u>1,00 mg</u> |
| Gesamtgewicht | 225,00 mg |

Der Wirkstoff und die Maisstärke werden gemischt und durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet. Diese Mischung wird mit Dicalciumphosphat und einer Hälfte des Magnesiumstearatsvermischt, durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und granuliert. Die Granulate werden durch ein Sieb gebracht und der Rest Magnesiumstearat zugefügt. Die Mischung wird vermischt und verpresst.

Beispiel 21

Man stellt Kapseln der folgenden Zusammensetzung her:

| | <u>Pro Kapsel</u> |
|--|-------------------|
| 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylsuccinat | 10 mg |
| Milchzucker | 165 mg |

909847/1221

BAD ORIGINAL

1923139

| | <u>Pro Kapsel</u> |
|-----------------------|-------------------|
| Maisstärke | 30 mg |
| Talk | <u>5 mg</u> |
| Gesamtgewicht. 210 mg | |

Der Wirkstoff, der Milchzucker und die Maisstärke werden in einem Mixer vermischt, die Mischung wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet, das Pulver in den Mixer zurückgebracht, der Talk zugefügt und sorgfältig vermischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapselfüllmaschine abgefüllt.

Beispiel 22

Man stellt eine parenterale Zubereitungsform mit den folgenden Bestandteilen her:

| | <u>Pro ml</u> |
|--|---------------|
| 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylsuccinat | 10,2 mg |
| Diäthanolamin | 2,904 mg |
| Benzylalkohol | 0,01 ml |
| Salzsäure 1N q.s. auf pH 7,3 | |
| Wasser für Injektionszwecke | 1,00 ml |

Für 10 Liter Injektionslösung werden 29,04 g Diäthanolamin und 100 ml Benzylalkohol in 8 Liter Wasser für Injektionszwecke gelöst. 102 g des Wirkstoffes werden zugefügt und die

909847/1221

Mischung gerührt bis der Wirkstoff vollständig gelöst ist.

1N Salzsäure wird langsam tropfenweise zugefügt bis auf pH von

7,3. Die Lösung wird auf ein Gesamtvolumen von 10 Liter mit

Wasser für Injektionszwecke gebracht, durch ein Kerzenfilter

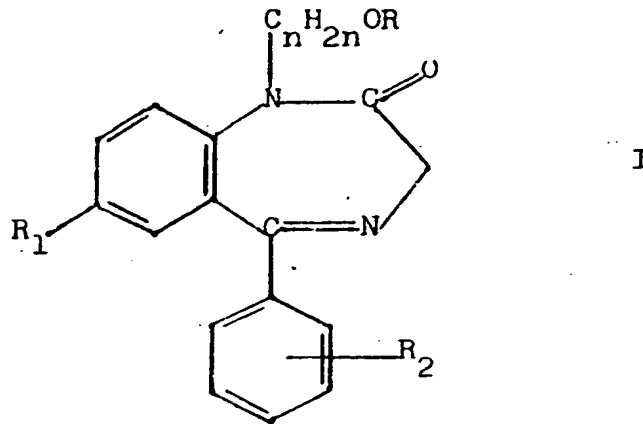
filtriert, in geeignete Ampullen abgefüllt, mit Stickstoff

begast und verschlossen. Die verschlossenen Ampullen werden

bei 0,7 Atmosphären 30 Minuten autoclaviert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepinderivaten
der allgemeinen Formel

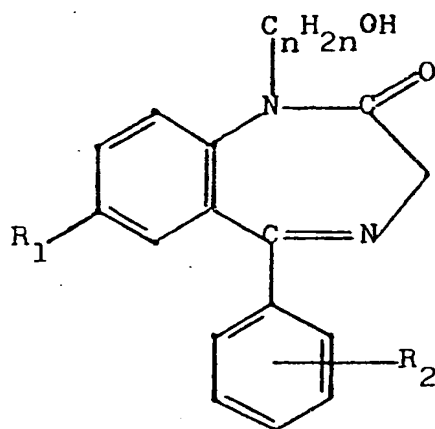


worin R_1 Wasserstoff, Halogen, Nitro oder Trifluor-
methyl, R_2 Wasserstoff, Halogen oder Nitro und R Halo-
niederes Alkanoyl, niederes Alkoxy niederes Alkanoyl,
Aroyl, Ar-niederes Alkanoyl, den einbasischen Rest
einer zweibasischen Säure und deren Salze, den Rest
einer niederen Alkensäure, einen Carbamat-, Sulfat- oder
Phosphatrest, die Gruppe $\text{-CO-nieder Alkyl-N}$ $\begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ oder
die Gruppe $\text{-C}_m\text{H}_{2m}\text{OH}$, R_5 und R_6 Wasserstoff oder niederes
Alkyl oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen
Heterocyclus mit maximal einem weiteren Stickstoff-
oder Sauerstoffatom bedeuten und n und m ganze Zahlen
von 2-7, sind

und Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Ver-
bindung der allgemeinen Formel

909847/1221

35

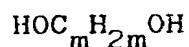


II

sowie n

worin R_1 und R_2 obige Bedeutung haben,

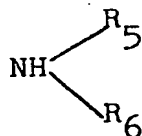
mit einem sauren Mittel, das eine Halo-nieder Alkanoyl-, nieder Alkoxy nieder Alkanoyl-, Aroyl-, Ar-nieder Alkanoylgruppe, einen einbasischen Rest einer zweibasischen Säure, einen Säurerest einer niederen Alkensäure, einen Carbamat-, Sulfat- oder Phosphatrest aufweist, oder mit einem Diol der allgemeinen Formel



III

worin m die obige Bedeutung hat

umsetzt, erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung, worin R einen Halo-nieder Alkanoylrest bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel



IV

worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung haben,

umsetzt und erwünschtenfalls ein erhaltenes Produkt in ein

909847/1221

Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Nitro oder Halogen bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Chlor bedeutet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 Halogen bedeutet.

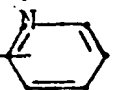
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 Fluor oder Chlor in 2-Stellung des 5-Phenylringes bedeutet.

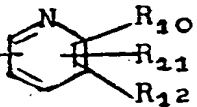
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass n 2 ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Chlor und R_2 Fluor in 2'-Stellung bedeutet.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on mit einem sauren Mittel, mit einem Aroyl-, Ar-nieder Alkanoyl- oder Carbamatrest oder

dem Rest einer C_3-C_7 dibasischen Säure umgesetzt und erwünschtenfalls ein erhaltenes Produkt in ein Salz überführt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Aroylrest ein $-CO-$  rest ist.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R ein $-CO-$  rest ist, worin R_{10} , R_{11} und R_{12} Wasserstoff, niedriger Alkoxy, Methyl oder Halogen bedeuten.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R_{11} und R_{12} Wasserstoff bedeuten.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass R ein Nicotinoyl- oder Succinoylrest ist.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass R ein Phosphatrest ist.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylmaleat oder das Natrium~~maleat~~salz davon herstellt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass man N-Methyl-2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-

909847/1221

2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylcarbamat herstellt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-(2-Nicotinoyloxyäthyl)-7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on herstellt.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-8 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylsuccinat herstellt.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-Chlor-1-(2-hydroxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on o-phosphorsäure herstellt.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-propylaminoacetoxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on herstellt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-Chlor-1-(2-diäthylaminoacetoxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on herstellt.

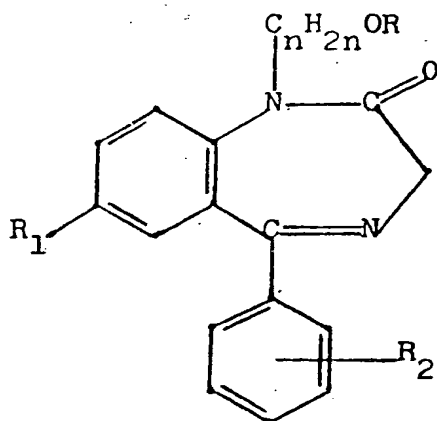
909847/1221

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-(2-hydroxyäthyl)oxyäthyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on herstellt.

22. Verfahren zur Herstellung von Präparaten mit sedativen Eigenschaften, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Benzodiazepinderivat der Formel I in Anspruch 1, oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon als wirksamen Bestandteil, mit zur therapeutischen Verabreichung geeigneten nicht-toxischen, inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Trägern und/oder Excipienten vermischt.

23. Präparate mit sedativen Eigenschaften, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Benzodiazepinderivat der Formel I in Anspruch 1, und ein pharmazeutisch anwendbares Trägermaterial enthalten.

24. Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel



I

worin R_1 Wasserstoff, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl, R_2 Wasserstoff, Halogen oder Nitro und R Halo-niederes Alkanoyl, niederes Alkoxy niederes Alkanoyl, Aroyl, Ar-niederes Alkanoyl, den einbasischen Rest einer

zweibasischen Säure, deren Salze, den Rest einer niederen Alkensäure, einen Carbamat-, Sulfat- oder Phosphatrest, die Gruppe $\text{-CO-nieder Alkyl N} \begin{matrix} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$ oder die Gruppe $\text{-C}_m\text{H}_{2m}\text{OH}$, R_5 und R_6 Wasserstoff oder niederes Alkyl, oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus mit maximal einem weiteren Stickstoff- oder Sauerstoffatom bedeuten und n und m ganze Zahlen von 2-7, sind und Salze dieser Verbindungen.

25. Benzodiazepinderivate gemäss Anspruch 24, worin R_1 Nitro oder Halogen bedeutet.

26. Benzodiazepinderivate gemäss Anspruch 25, worin R_1 Chlor bedeutet.

27. Benzodiazepinderivate gemäss Anspruch 24-26, worin R_2 Halogen bedeutet.

28. Benzodiazepinderivate gemäss Anspruch 27, worin R_2 in 2 -Stellung des 5-Phenylringes ist und Fluor oder Chlor bedeutet.

29. Benzodiazepinderivate gemäss einem der Ansprüche 24-28, worin n 2 ist.


30. Benzodiazepinderivate gemäss einem der Ansprüche

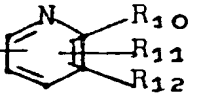
909847/1221

1923139

24-29, worin R_1 Chlor und R_2 Fluor in 2'-Stellung bedeuten.

31. Benzodiazepinderivate gemäss Anspruch 30, worin R ein Aroyl, Ar-nieder Alkanoylrest, der einbasische Rest einer C_3-C_7 zweibasischen Säure, oder ein Carbamatrest ist und Salze dieser Verbindungen.

32. Benzodiazepinderivate gemäss Anspruch 31, worin der Aroylrest ein $-CO-$  rest ist.

33. Benzodiazepinderivate gemäss Anspruch 30, worin R ein $-CO-$  rest ist, worin R_{10} , R_{11} und R_{12} Wasserstoff, nieder Alkoxy, Methyl oder Halogen bedeuten.

34. Benzodiazepinderivate gemäss Anspruch 33, worin R_{11} und R_{12} Wasserstoff bedeuten.

35. Benzodiazepinderivate gemäss einem der Ansprüche 24-31, worin R ein Nicotinoyl- oder Succinoylrest ist.

36. Benzodiazepinderivate gemäss einem der Ansprüche 24-30, worin R ein Phosphatrest ist.

37. 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylmaltet und das Natriumsalz davon.

909847/1221

38. N-Methyl-2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylcarbamat.

39. 1-(2-Nicotinoyloxyäthyl)-7-chloro-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

40. 2-[7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]äthylsuccinat.

41. 7-Chlor-1-(2-hydroxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on o-phosphorsäure.

42. 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-(2-propylaminoacetoxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

43. 7-Chlor-1-(2-diäthylaminoacetoxyäthyl)-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

44. 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-(2-hydroxyäthyl)oxyäthyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

909847/1221